Aus der Universitäts-Frauenklinik der
Philipps-Universität Marburg
Direktor: Prof. Dr. med. R. Buchholz

UNTERSUCHUNGEN ZUR NEBENNIERENRINDENFUNKTION UND DEREN REGULATION BEI PATIENTEN MIT CHOREA HUNTINGTON

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung des Doktorgrades der Zahnheilkunde

dem Fachbereich Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von

ANNETTE IMHOF-KRAMER
aus Fulda

Marburg 1978

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg

Aus der Universitäts-Frauenklinik der
Philipps-Universität Marburg
Direktor: Prof. Dr. med. R. Buchholz

UNTERSUCHUNGEN ZUR NEBENNIERENRINDENFUNKTION UND DEREN REGULATION BEI PATIENTEN MIT CHOREA HUNTINGTON

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung des Doktorgrades der Zahnheilkunde

dem Fachbereich Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von

ANNETTE IMHOF-KRAMER
aus Fulda

Marburg 1978

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin der Universität Marburg am 27 Januar 1978

gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan	:	Prof. Dr.med. F. Neurath
Referent	:	Prof. Dr. G. Sturm
Correferent	:	Prof. Dr. H. Oepen

MEINEN LIEBEN ELTERN IN DANKBARKEIT GEWIDMET

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546009_0099

Inhaltsverzeichnis

		Seite
1.	Einleitung	2
1.1.	Problemstellung	2
1.2.	Zur Funktion der Nebennierenrinde	4
2.	Material und Methodik	8
2.1.	Patienten	8
2.2.	Klinische Belastungsversuche	8
2.3.	Laboruntersuchungen	9
2.4.	Bestimmungsmethoden	9
2.4.1.	Bestimmung der 17-Ketosteroide	9
2.4.2.	Bestimmung der 17-Hydroxy-Corticosteroide	10
2.4.3.	Fluorometrische Bestimmung von Cortisol im Serum	11
2.4.4.	Bestimmung von Cortisol im Serum durch kompetitive Proteinbindung	11
2.4.5.	Bestimmung von Cortisol im Serum durch Radioimmunoassay	11
2.4.6.	Bestimmung der fraktionierten 17-Ketosteroide	16
2.5.	Basalwerte und Funktionstests	18
2.5.1.	Basale Nebennierenrindenfunktion	18
2.5.2.	ACTH-Test	19
2.5.3.	Dexamethason-Hemmtest	21
2.5.4.	Metopiron^{R}-Test	22
2.5.5.	Vasopressin-Test	23
2.6.	Statistische Auswertung	25
3.	Ergebnisse	26
4.	Diskussion	38
5.	Zusammenfassung	42

1. Einleitung

1.1. Problemstellung

Die nach George Huntington (1850-1904) benannte Huntingtonsche Chorea ist charakterisiert durch folgende Leitsymptome:

- Hyperkinetisch hypotone Bewegungsstörungen
- Antriebs-, Affekt- und Intelligenzanomalien
- Beginn im mittleren Lebensalter
- meist chronisch progressiver Verlauf
- autosomal dominanter Erbgang (43)

Die Erkrankung ist mit atrophischen Veränderungen des Zentralnervensystems verbunden. Der degenerative Prozeß hat seinen Schwerpunkt im Corpus striatum - besonders im Kopf des Nucleus caudatus - und in der Hirnrinde - besonders im Lobus frontalis. Charakteristisch ist der Schwund kleiner Ganglienzellen (25,19), der Interneuronen vom Typ Golgi II.

Eine bei der Huntingtonschen Chorea regelhaft zu beobachtende Neigung zu allgemeiner Kachexie wurde teils auf primäre Veränderungen im Zwischenhirn, teils aber auch auf primäre periphere Stoffwechselstörungen bezogen. Die Entscheidung dieser Frage ist offen. Neuerdings beobachteten SCHUBOTZ und Mitarbeiter (56) Störungen des Kohlenhydrat- und Lipidstoffwechsels bei diesen Patienten.

In Untersuchungen von OEPEN (43,45) und BRUYN (11) hatte sich ergeben, daß bei Chorea Huntington-Patienten die Ausscheidung von Dehydroepiandrosteron (D), häufig aber auch von Androsteron (A) und Etiocholanolon (E) im 24-h-Urin gegenüber Normalpersonen erniedrigt ist.
Weiterhin beobachteten BRUYN und DE JONG (12) erniedrigte D-Sulfat- und Plasma-Cortisol-Werte bei 9 bzw. 7 von 11 untersuchten Choreatikern.

Diese Befunde müssen schon angesichts der Seltenheit der Erkrankung und dementsprechend der geringen Zahl untersuchter Patienten überprüft werden. Sie könnten auf eine Störung der Steroidbildung in der Nebennierenrinde (NNR) hinweisen. Die Ursache wäre in der NNR selbst oder in den übergeordneten Zentren Hypothalamus und Hypophyse zu suchen. Ebenso könnten diesen Beobachtungen aber Veränderungen der sekundären Steroid-Metabolisierung oder -Ausscheidung -von unbekannten Faktoren abgesehen - zugrunde liegen.
Ziel unserer Untersuchungen war es deshalb vor allem festzustellen, ob bei Patienten mit Chorea Huntington Störungen der adrenalen Steroidbildung als Abweichungen des NNR-Stoffwechsels selbst oder seiner Regulation erkennbar sind.

1.2. Zur Funktion der Nebennierenrinde (NNR)

Die Nebennierenrinde produziert lebensnotwendige Steroide, welche die Gluconeogenese und den Mineralstoffwechsel beeinflussen. Aus Acetat über Cholesterin als Precursor werden eine Reihe von C-21-Steroiden gebildet (siehe Abb. 1), darunter als Endprodukte der Synthesewege das Glucocorticoid CORTISOL und das Mineralocorticoid ALDOSTERON (13).

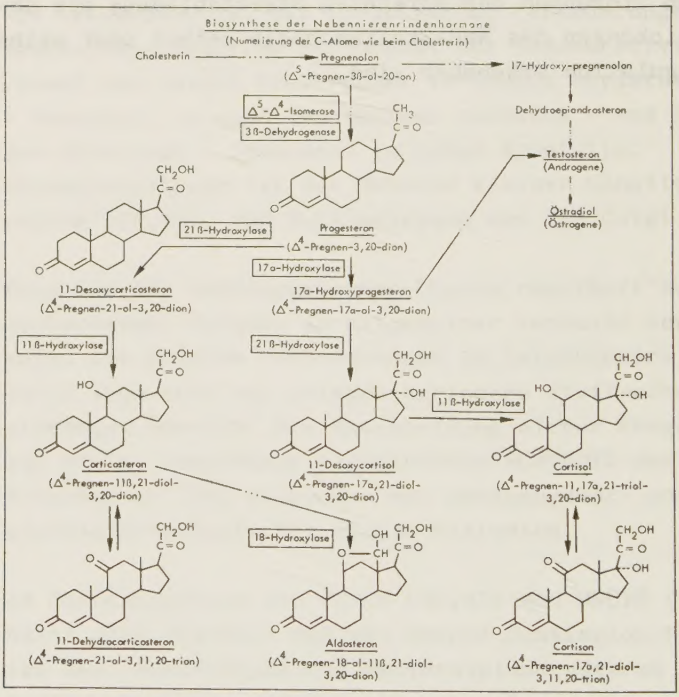
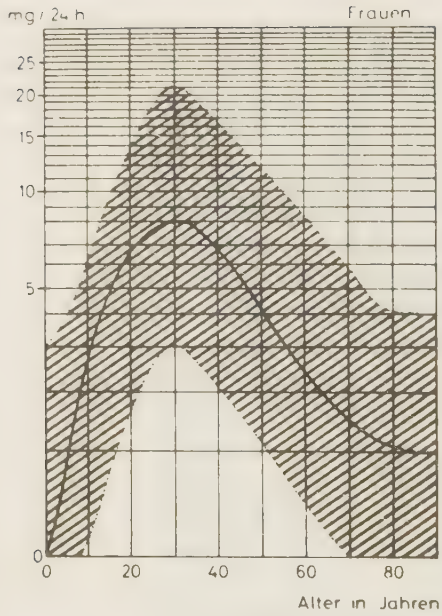


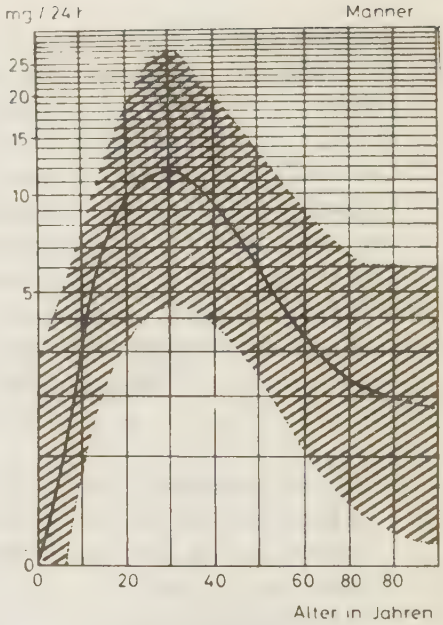
Abb. 1: Stoffwechselwege der NNR zum Cortisol (13)

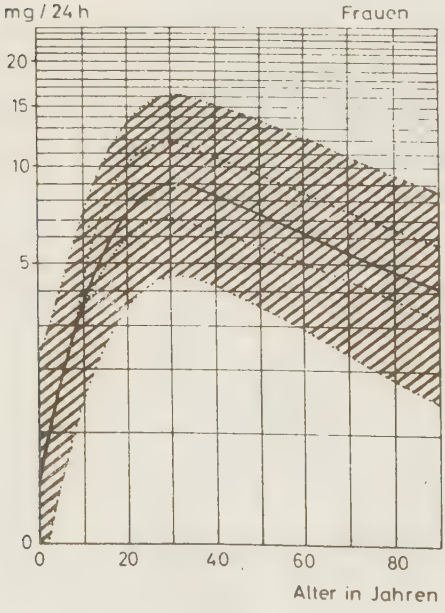
Daneben werden in der NNR bedeutende Mengen an C-19-Steroiden mit mehr oder weniger ausgeprägter Androgenaktivität gebildet. Alle von der NNR gebildeten Steroide werden im Blutstrom zu ihrem Wirkungsort transportiert, wozu teilweise spezifisch bindende Plasmaproteine dienen. In der Leber werden diese Hormone inaktiviert, durch Konjugation mit Glucuronsäure oder Schwefelsäure wasserlöslich gemacht und in dieser Form als sogenannte Konjugate im wesentlichen mit dem Urin ausgeschieden.
Zwei Gruppenbestimmungen im 24-Stunden-Urin ermöglichen die Erfassung der adrenalen Steroidproduktion:

- die C-21-Steroide mit einer Hydroxylgruppe an C-17, welche wesentlich die Glucocorticoid-Bildung repräsentieren, werden als Gruppe der 17-Hydroxycorticosteroide (17-OHCS),
- die C-19-Steroide, welche für die Androgenaktivität verantwortlich sind, als Gruppe der 17-Ketosteroide (17-KS) bestimmt.

Die endokrine Aktivität der NNR durchläuft während des Lebens verschiedene Stadien. Ein Sekretionsmaximum liegt im Alter von etwa 30 Jahren. Danach verringert sich die Steroidbildung bis zum Senium sehr stark (33). Detailangaben zur Alters- und Geschlechtsabhängigkeit wurden von BORTH et al (10) anhand dieser 17-KS und 17-OHCS im 24-Stunden-Urin gemacht (s. Abb. 2).







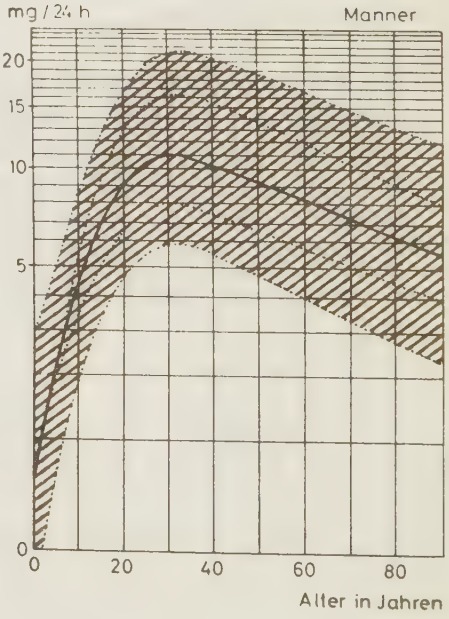


Abb. 2: Alters- und geschlechtsabhängige Normalwerte der 17-Ketosteroide (obere Reihe) und der 17-Hydroxycorticosteroide (untere Reihe); nach BORTH et al. (10).

Die Bildung des Cortisols in der NNR selbst und damit auch dessen Vor- und Abbaustufen wird durch einen negativen Feed-back-Mechanismus geregelt:

Adrenocorticotropes Hormon (ACTH) wird von der Hypophyse nach deren Stimulation mit hypothalamischem ACTH-Releasing-Hormon sezerniert, gelangt auf dem Blutwege zur Nebennierenrinde und führt dort zur vermehrten Bildung von Cortisol. Ein evident erhöhter Cortisolspiegel vermindert dann auf dem Wege über Rezeptoren im Hypothalamus durch erniedrigte Stimulation der Hypophyse wiederum die ACTH-Sekretion.

Eine Veränderung des Metabolismus der Steroidbildung der Glucocorticosteroide und der adrenalen Androgene kann demnach primär auf einer Erkrankung der Nebenniere selbst oder aber auf einer Dysfunktion der übergeordneten Organe Hypothalamus und Hypophyse beruhen.

Neben dem Cortisol und anderen C-21-Steroiden scheidet die NNR beträchtliche Mengen an C-19-Steroiden aus, die im wesentlichen als Gruppe der 17-KS erfaßt werden. Es handelt sich um A, E und D sowie deren 11-Oxo- und 11-Hydroxy-Derivate und andere, wobei der Anteil von A, E und D zusammen ca. 90 % der in dieser Gruppenreaktion gemessenen Steroide beträgt.

Seit der Untersuchung von BAULIEU (7) ist bekannt, daß Dehydroepiandrosteron hauptsächlich als D-Sulfat von der NNR sezerniert und als solches im Urin gefunden wird. Während A und E erst nach ihrer Sekretion durch die NNR als freie Steroide in der Leber konjugiert werden, wird D-Sulfat bereits in der NNR synthetisiert.

Der Erfassung der NNR-Funktion dienen a) die Ermittlung des Grundstatus dieses Organes und b) Funktionsteste mit Stimulation oder Suppression der Nebennierenrinde, beispielsweise durch Messung der 17-KS oder 17-OHCS-Ausscheidung.

2. Material und Methodik

2.1. Patienten

Bei den untersuchten Personen handelt es sich um Patienten mit klinisch und genetisch gesicherter Huntingtonscher Chorea aus verschiedenen Regionen der BRD, die für jeweils einige Wochen in Marburger Kliniken stationär behandelt wurden. Im Rahmen der allgemeinen Untersuchungen wurde jeweils auch ein Steroidhormonstatus erstellt. Mit Rücksicht auf den jeweiligen Gesundheitszustand konnten Funktionstests nur bei einem Teil der Patienten durchgeführt werden.

Insgesamt wurden 17 Patienten (13 weibliche und 4 männliche) mit manifester Chorea Huntington untersucht. Angaben zu Alter und Geschlecht der Patienten sind in den Tabellen wie folgt gekennzeichnet:

M.S. ; A.B. etc.
(63) o (52) o

Die in der Universitäts-Frauenklinik Marburg geltenden Werte für Normalpersonen wurden zugrunde gelegt.

2.2. Klinische Belastungsversuche

Bei Patienten mit klinisch manifester Chorea Huntington wurde zunächst der Grundstatus der NNR-Funktion ermittelt und anschließend folgende Funktionstests durchgeführt:

a) ACTH-Test zur Erfassung der Stimulierbarkeit der NNR-Steroidproduktion
b) Metopiron^{R}-Test zur Messung der ACTH-Reserve der Hypophyse
c) Dexamethason-Test zur Erfassung der Supprimierbarkeit der NNR-Steroidproduktion
d) Vasopressin-Test zur Klärung der Hypothalamus-Funktion

2.3. Laboruntersuchungen

Gemessen wurde jeweils die Ausscheidung der

- Gesamt-17-KS und der
- Gesamt-17-OHCS im 24-Stunden-Urin sowie
- CORTISOL im Serum

Zusätzlich wurden aus der Gruppe der mit dem Harn ausgeschiedenen 17-KS die Einzelsteroide

- Androsteron (A)
- Etiocholanolon (E)
- Dehydroepiandrosteron (D)

bestimmt.

2.4. Bestimmungsmethoden

2.4.1. Bestimmung der 17-KS

Die Total-17-KS im Harn wurden nach NORYMBERSKI, STUBBS & WEST (1953) (42) bestimmt:

Prinzip:
Ein aliquoter Teil des 24-Stunden-Urins (5 ml) wird einer heißen Hydrolyse mit Salzsäure unterzogen, um die Konjugate zu spalten; sodann werden die freigesetzten Steroide mit Dichloräthan vollständig extrahiert und der Extrakt durch Waschen mit Säure und Lauge gereinigt und anschließend zur Trockne eingedampft; der Trockenrückstand wird mit Dinitrobenzol und äthanolischer KOH (CALLOW, CALLOW & EMMENS, 1938)(15) einer Farbreaktion unterzogen, bei der sich die sog. Zimmermannchromogene (69,70) bilden, die schließlich mit dem Spektralphotometer PMQ 2 von ZEISS bei den

Wellenlängen 455, 515, 575 nm unter Zuhilfenahme der ALLEN-Korrektur (1) quantitativ - ausgedrückt in D-Äquivalenten - bestimmt werden, indem D in einer Konzentration von 30 µg/Probe als Bezugsstandard verwendet wird.

Normalwerte:

Die Normalwerte unseres Labors für die 17-KS stimmen mit denjenigen von BORTH et al, 1957 (10) überein. Diese von BORTH an einer großen Patientenzahl statistisch ausgewerteten Normalbereiche (geschlechts- und altersabhängig) sind in Abb. 2 wiedergegeben.

2.4.2. Bestimmung der 17-OHCS (2)

Zur Bestimmung der 17-OHCS werden zunächst die in einem 3 ml Aliquot des 24-Stunden-Urins vorhandenen 17-KS durch Zugabe von Natriumborhydrid reduziert. Anschließend wird mit Natriumwismuthat die Seitenkette der C-21-Steroide oxydativ abgespalten, und man erhält so 17-KS. Nur diese aus 17-Hydroxy-C-21 - Steroiden neugebildeten 17-KS werden dann nach Hydrolyse mit Salzsäure und Extraktion mit Dichloräthan wie unter 2.4.1. quantitativ bestimmt.

Zugrundegelegte Normalwerte:

Die in unserem Labor mit diesem Bestimmungsverfahren ermittelten Normalwerte stimmen ebenfalls mit den von BORTH et al (10) angegebenen Normalbereichen überein.

2.4.3. Fluorometrische Bestimmung von CORTISOL im Serum

Die fluorometrische Bestimmung von CORTISOL im Serum erfolgt nach dem Verfahren von SCRIBA und MÜLLER, 1970 (54).

Prinzip:
Freies CORTISOL wird aus 3 ml Serum mit Dichlormethan extrahiert und dieser Extrakt mit Säure, Lauge und Wasser zur Entfernung störender Substanzen gewaschen.
Nun wird das aus konzentrierter Schwefelsäure und Ethanol unter sorgfältiger Kühlung hergestellte Fluoreszenzreagens zugegeben, kräftig geschüttelt und die sich bildende Oberphase (Dichlormethan) entfernt. 80 Minuten nach Zugabe des Fluoreszenzreagenses zum Extrakt erfolgt dann die Vermessung im Fluorometer bei einer Anregungswellenlänge von 464 nm und einer Emmissionswellenlänge von 522 nm. Als Bezugsstandard dient ein parallel aufgearbeiteter CORTISOL-Standard von 25 µg/100 ml.

Normalwerte:

Der Normalbereich der CORTISOL-Konzentrationen um 9 Uhr bei gesunden Probanden wird von SCRIBA und MÜLLER (54) mit 9,7 - 32,0 µg/100 ml angegeben und bei unseren Messungen bestätigt.
Wir fanden einen Mittelwert von 17,8 ±4,4 µg/100 ml (n = 28).

2.4.4. Bestimmung von CORTISOL im Serum durch kompetitive Proteinbindung.

Bereits kurz nach Beginn der vorliegenden Untersuchungen wurde in unserem Labor die fluorometrische

Cortisolbestimmung zunächst durch eine Methode der kompetitiven Proteinbindung und - nachdem sich diese Methode nicht bewährte - durch einen Radioimmunoassay ersetzt.
Diesen modernen Analyseverfahren, für die inzwischen kommerziell Testkits angeboten werden, liegen folgende,bereits von MURPHY, 1965 (41) beschriebene Prinzipien zugrunde:

Im Blut wird Cortisol, gebunden an ein Protein hoher spezifischer Affinität, das Transcortin (CBP), transportiert. Dieses findet sich unter Oestrogeneinfluß, z.B. in der Schwangerschaft oder unter Oestrogentherapie,deutlich vermehrt im Blut.

In einem Testansatz wird nun eine bestimmte Menge menschlichen oder tierischen Serums mit einem geeignet hohen Transcortinspiegel - aber keine oder nur geringe Mengen endogenen Cortisols - mit dem Cortisolextrakt des zu untersuchenden Serums und einer definierten Menge radioaktiv markierten Cortisols inkubiert. Die Bindungsstellen des Transcortins binden nun das zu bestimmende und radioaktive Cortisol genau im oberen Mengenverhältnis, so daß im jeweiligen Versuchsansatz bei einem hohen Serumspiegel der zu untersuchenden Probe nur wenig, bei einem niedrigen Serumspiegel jedoch fast ausschließlich radioaktives Cortisol in gebundener Form vorliegt. Wird nach Einstellung dieses Gleichgewichtes das proteingebundene von dem freien,ungebundenen Cortisol in geeigneter Weise abgetrennt, z.B. mittels Dextranaktivkohle, so kann die jeweils an Transcortin gebundene Radioaktivität als Maß der zugesetzten Cortisolmenge aus der zu untersuchenden Probe bestimmt werden. Um optimale Empfindlichkeit zu erzielen, ist die je Versuchsansatz verwendete Trans-

cortinmenge so zu wählen, daß die definiert zugegebene Menge an radioaktivem Cortisol nahezu vollständig gebunden wird. Wegen der höheren spezifischen Radioaktivität findet tritiummarkiertes Cortisol Verwendung. Zur quantitativen Auswertung wird eine Eichkurve erstellt, bei der eine Testreihe mit unterschiedlichen Cortisolstandardkonzentrationen durchgeführt wird.

2.4.5. Bestimmung von Cortisol im Serum durch Radioimmunoassay (39).

Bei der radioimmunologischen Cortisolbestimmung findet anstelle des Transcortins ein Antikörper Verwendung, der im Kaninchen gegen an Protein gekoppeltes Cortisol erzeugt wurde. Der Versuchsansatz selbst verläuft im übrigen analog zu der eben beschriebenen Proteinbindungsmethode, ist bei dem von uns verwendeten Verfahren jedoch dahingehend modifiziert, daß anstelle von tritiiertem Cortisol ^{125}J - Cortisol-Tyrosin verwendet wird. Darüberhinaus ist hier der Cortisolantikörper fest an die Wandung des Teströhrchens absorbiert, so daß nach Gleichgewichtseinstellung im Versuch das ungebundene Cortisol einfach durch Abgießen der flüssigen Phase entfernt wird. Eine mit definierten Mengen von Cortisol aufgestellte Standardkurve ermöglicht auch hier die quantitative Auswertung.

Zur Durchführung der Proteinbindungsmethode stand ein Testkit der Firma CEA - Département des Radioéléments, B.P. n° 8-91-190, Gif-sur-Yvette, IRE - Institut des Radioéléments, Mol-Donk -, SORIN - Centro Ricerche Nucleari, 13040 Saluggia (Vercelli) zur Verfügung.

Der Testansatz hatte folgende Versuchsschritte:
Extraktion des Cortisols von 1 ml Serum mit 10 ml Äther, Eindampfen des Extraktes zur Trockne.
Inkubation des Reaktionsgemisches (5 Min. bei 40 - 45 °C und anschließend 30 Min. bei 4 °C).
Adsorption des freien Cortisols an Dextranaktivkohle.
Abtrennung durch Zentrifugieren bei Zimmertemperatur.
Messung der Radioaktivität des Überstandes. Eichkurve, Ordinate: CPM im Überstand ausgedrückt in Prozent der Radioaktivität des Null-Wertes.
Abszisse: µg Cortisol/ml mit den Standardmengen 0, 1, 2, 8, 16 µg/ml Testansatz, Cortisol/100 ml Serum.

Die mit diesem Testkit erhaltenen Ergebnisse waren wenig zufriedenstellend; zudem war der zeitliche und apparative Aufwand erheblich.

RIA: Der Gammacoate ^{125}J Cortisol Radioimmunoassay (Clinical assays, Inc. Cambridge Mass., USA) dagegen erwies sich als viel besser geeignet; die Meßergebnisse entsprechen denjenigen, die mit der fluorometrischen Methode erhalten wurden, sie sind gut reproduzierbar, und Normbereich sowie Streuungen liegen nahezu identisch. Der Morgennormalwert wird vom Hersteller mit 7 - 25 µg/100 ml Serum angegeben.

Folgende Reagenzien sind in dem Test enthalten:

- Trispuffer pH 7,3 bis 7,5
- Boratpuffer
- Einmalröhrchen, deren Innenflächen mit Kaninchenanticortisolserum beschichtet sind
- Cortisolstandard in Äthanol (400 ng/ml)

- ^{125}J Cortisolderivatlösung (0,3 µCi/5 ml Lösung).

Die Bestimmung läuft in folgenden Einzelschritten ab: Die Proteine des Patientenserums (Transcortin !) werden denaturiert, indem 0,1 ml Serum 2 ml Boratpuffer zugefügt werden und diese Mischung 30 Minuten auf 60 Grad erwärmt wird.

Durchführung des RIA: In mit Antiserum beschichtete Einmalröhrchen werden zur Herstellung der Eichkurve bzw. für die Meßwerte nacheinander pipettiert:

- 1,0 ml Trispuffer
- 0,1 ml Standardcortisollösung (4000, 1300, 444, 148 bzw. 50 pg/0,1 ml)oder
- 0,1 ml denaturiertes Patientenserum (s.o.)
- 0,1 ml ^{125}J Cortisolderivatlösung.

Anschließend wird der Ständer mit den Röhrchen zum Zweck der Durchmischung vorsichtig geschüttelt und für 45 Minuten in einen 37°C Brutschrank gestellt. Die Flüssigkeit in den Teströhrchen wird mit einer an die Wasserstrahlpumpe angeschlossenen Pasteurpipette abgesaugt und die Röhrchen 2 x mit je 2 ml Trispuffer gespült und erneut abgesaugt. Die an den Antikörper gebundene Radioaktivität wird im Liquid - szintilationszähler (Beckman LS 250) mit 12 ml Scintigel (Carl Roth KG, Karslruhe) als Szintillator gemessen.
Die Eichkurve wird erhalten, indem die CPM im Röhrchen, ausgedrückt in Prozent der Radioaktivität des Null-Wertes, in die Ordinate und die Standardcortisolmengen in die Abszisse eingetragen werden. Die Werte der Patientenproben werden dann an der Standardkurve abgelesen.

2.4.6. Bestimmung der fraktionierten 17-KS

Die anteilsmäßig bedeutendsten 17-KS A, E und D im 24-Stunden-Urin, wurden mit einer kombinierten Methode (vgl. HIRSCHHÄUSER et al.) (26) bestimmt, die sich im wesentlichen auf Arbeiten von KELLY und WADE 1957 (27) (Hydrolyse/Extraktion) und VAN-DEN-HEUVEL et al., 1962 (67) (Silylierung und Gaschromatographie) stützt.
Ein 50 ml Aliquot des Urins wurde mit 10 g Ammoniumsulfat und 20 000 CPM tritiiertem Dehydroepiandrosteronsulfat versetzt. Anschließend wurde der Urin 3 x mit einem Gemisch aus Diäthyläther/Äthanol (3:1 v/v) extrahiert und der Extrakt zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde dann in 15 ml HelixpomatiaeExtraktlösung aufgenommen und diese Lösung für 72 Stunden bei 40 Grad im Brutschrank inkubiert (enzymatische Hydrolyse). Die hierbei bereits freigesetzten Steroide werden 2 x mit 20 ml Benzol extrahiert. Die wässrige Phase wird anschließend mit konzentrierter Salzsäure auf pH 1 gebracht und in einem Percolator mit 100 ml Diäthyläther über einen Zeitraum von 72 Stunden extrahiert ("kalte Säurehydrolyse"). Die vereinigten Benzol- und Ätherphasen werden mit einer 1 N Natriumhydroxydlösung und Wasser gewaschen und anschließend zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in 1 ml Dichlormethan aufgenommen und ein 0,2 ml Aliquot zur Ausbeutebestimmung ausgezählt.
In zwei Parallelansätzen werden jeweils 0,2 ml Aliquots mit einer Pregnenolon-Standardlösung (30 µg/50 ml) als internem Standard versetzt, zur Trockne gebracht und der Rückstand in 50 µl Silylierungsreagens (99 % N-Methyl-trimethylsilyl-trifluor-acetamid, 1 % Trimethylchlorsilan) gelöst.

Die gaschromatographische Trennung der Steroide erfolgte auf einem Beckmann GC 4 - Gerät mit einer

3 m x 1,6 mm Glassäule. Getrennt wurde mit 1 % Neopentenylglykolsuccinat (Ngs) auf Chromosorb (W/AW-DMCS 80 - 100 mesh); Einlaßtemperatur 230 °, Ofentemperatur 220 °, Detektortemperatur 270 °, N_2 - Träger-Gas: 30 ml/min mit Flammenionisationsdetektor.

Die Auswertung erfolgte über Vergleichschromatogramme und Flächenvergleich mit Pregnenolon-Standard.

Die in unserem Labor mit dieser Methode erstellten Normalwerte sind in Tabelle 8 zusammengestellt.

2.5. Grundstatus und Funktionsteste.

2.5.1. Basale Nebennierenrindenfunktion

Zu Beginn der Untersuchung wurde von allen Patienten zunächst an wenigstens zwei Tagen Urin gesammelt. Es durften an diesen Tagen, ebenso wie an den übrigen Testtagen (s.u.) keinerlei Medikamente mit bekanntem oder denkbarem Einfluß auf die untersuchten endokrinen Organe oder auf die Bestimmungsverfahren verabreicht werden.

Der 24-Stunden-Urin wurde jeweils von 7 Uhr bis 7 Uhr in Plastikflaschen gesammelt; es wurden Volumen und spezifisches Gewicht gemessen und ohne Zusatz von Stabilisatoren bei -20° C aufbewahrt.

Vor dem Metopiron®-Test(s.u.) wurden auf gleiche Weise zwei weitere 24-Stunden-Leerurine gesammelt; die 17-KS, 17-OHCS und teilweise die fraktionierten 17-KS dieser insgesamt mindestens 4 Leerurine wurden einzeln bestimmt und ihre Mittelwerte als Basalwerte betrachtet.

Parallel hierzu erfolgten Blutentnahmen an diesen Leertagen jeweils um 9 Uhr; nach der Gerinnung wurde das Serum durch Zentrifugation gewonnen, in 1 ml Eppendorf-Röhrchen gefüllt und diese anschließend bei - 18° C bis zur Aufarbeitung gelagert.

Zur Überprüfung der Funktion der NNR und zur Kontrolle auch der übergeordneten Zentren wurden bei den Patienten mit Chorea Huntington Standard-Stimulations- und -Hemmteste durchgeführt:

2.5.2. ACTH - Test

Prinzip:
Der ACTH-Test dient zur Ermittlung der Funktionsreserven der NNR, indem versucht wird, diese durch Verabreichung eines ACTH-Präparates maximal zu stimulieren; der Anstieg der Steroidausscheidung ist der Bewertungsmaßstab.

Durchführung:
25I.E.eines wasserlöslichen synthetischen ACTH-Präparates werden als intravenöse Dauerinfusion über 8 Stunden verabreicht (Synacthen^{R} 0,25 mg in 500 ml 5 %iger Laevulose).

Am Tage der Durchführung des ACTH-Tests werden die 17-OHCS sowie die 17-KS im 24-Stunden-Urin bestimmt und mit den Basalwerten verglichen.
Zusätzlich werden zu Infusionsbeginn um
- 9 Uhr
- 11 Uhr
- 13 Uhr
- 17 Uhr

während der Infusion Blutproben (10 ml) zur Cortisolbestimmung entnommen.

Die Infusion als Verabreichungsform wurde von uns nach den Angaben von J. MÜLLER (40) gewählt, da sie den Vorteil bietet, jederzeit abbrechbar zu sein, sobald sich beim Patienten Überempfindlichkeitsreaktionen zeigen.

Diese Durchführung des Tests ermöglicht zudem stärkste Stimulierung der NNR und wird deshalb als empfindlichster Test zur Prüfung der Funktionsreserve (40) angesehen.

Eine einmalige Anwendung soll die "aktuelle Funktionsreserve" der NNR anzeigen, während eine eventuelle mehrtägige Wiederholung auch die "potentielle Funktionsreserve" bei sekundär hypotrophierten NNR erfassen hilft.

Auswertung:
Bei der Bewertung dieses ACTH-Testes orientiert man sich an der Reaktion von NNR-Gesunden, also Personen mit "normaler" Funktionsreserve der NNR.

Das Ergebnis dieser ACTH-Stimulation ist also
p o s i t i v (40) zu bewerten ,
wenn
a) die Plasmacorticosteroide auf das Doppelte und mehr des Ausgangswertes ansteigen
b) im 24-Stunden-Urin die 17-Hydroxycorticosteroide um 10 - 15 mg oder um 100 % ansteigen und
c) die 17-Ketosteroide deutlich erhöht gefunden werden.

Die 17-KS reagieren im allgemeinen mit einer leichten Verzögerung, so daß sie ihren höchsten Wert meist am Tage nach dem ACTH-Test erreichen. Ihr Anstieg ist auch weniger stark ausgeprägt, wie derjenige der 17-OHCS.
Der ACTH-Test kann aufgrund obiger Parameter nur eine "Ja- oder Nein" - Antwort geben, also darauf hinweisen, ob die NNR stimulierbar ist oder nicht. Eine detaillierte quantitative Auswertung mit Rückschlüssen auf eine partielle oder relative NNR - Insuffizienz ist nach dem heutigen Wissenstand nicht vertretbar (40).

2.5.3. Dexamethason - Hemmtest

Prinzip:
Dexamethason ist ein synthetisches Glucocorticoid mit einer etwa 30-fach stärkeren Wirkung als Cortisol selbst. Bereits in den geringen Dosen, welche auf die Bestimmung der 17-OHCS keinen Einfluß haben, hemmt Dexamethason die ACTH-Sekretion der Hypophyse.

Reaktiv bildet die gesunde NNR nur noch geringe Mengen an Corticoiden, während z.B. ein autonomer NNR-Tumor davon unbeeinflußt Cortisol sezerniert. Der Test wird deshalb zur Abklärung des Cushing-Syndroms eingesetzt und ermöglicht den Ausschluß dieses Syndroms oder manchmal auch eine Differenzierung zwischen NNR-Hyperplasie und NNR-Carcinom.

Durchführung:
Die Durchführung des Tests lehnt sich an die Vorschrift von LIDDLE (1960) (35) an:
An drei Testtagen werden alle 6 Stunden 0,5 mg Dexamethason (insgesamt 2 mg/die) per oral verabreicht und die 17-OHCS und 17-KS im Urin sowie Cortisol im Serum bestimmt.

Auswertung:
Normalpatienten scheiden am dritten Tag unter Dexamethason weniger als jeweils 4 - 5 mg/24h 17-KS bzw. 17-OHCS mit dem Urin aus.
Serum-Cortisol (9 Uhr) sinkt auf Werte unter 10µg/100ml bzw. auf weniger als die Hälfte des Ausgangswertes ab.
Dies gilt auch für Patienten mit dem sog. Adrenogenitalen Syndrom (AGS). Patienten mit Cushing Syndrom zeigen keine oder nur eine geringfügige Erniedrigung dieser Werte.

2.5.4. Metopiron^{R} - Test (36,37,29,38,18)

Prinzip:
Der Metopiron^{R}-Test kann eine normale Hypothalamus-Hypophysen-Funktion anzeigen und wird eingesetzt zur Messung der hypophysären ACTH-Reserve, wobei vorher eine normal ansprechbare Nebennierenrinde abgeklärt sein muß.

Das synthetische Steroid Metopiron^{R} ist als Hemmer der Steroid-11-Hydroxylase bekannt(18). In ausreichend hoher Dosierung bewirkt seine Verabreichung eine vollständige Blockierung der Cortisolbildung.

Die reaktiv erhöhte ACTH-Sekretion der Hypophyse führt dann zu einer Stimulation der Nebennierenrinde , welche sich in der vermehrten Bildung von Cortisolvorstufen manifestiert.
Unter diesen Cortisolvorstufen ist insbesondere das 11-Desoxycortisol zu nennen.

Durchführung:
Nach zwei Leertagen werden an den folgenden beiden Testtagen alle 4 Stunden 750 mg (Gesamtdosis 4,5 g/die) Metopiron^{R} (bzw. 30 mg/kg Körpergewicht) per oral nach dem Essen oder mit Milch verabreicht.
Am darauffolgenden Tag erfolgt keine Medikation mehr, jedoch wird an diesem Tag ebenso wie am letzten Medikationstag um 9 Uhr Blut für die Cortisolbestimmung abgenommen sowie beide 24-Stunden-Urine gesammelt.

Auswertung:
Bestimmt werden 17-KS, 17-OHCS und Cortisol am 4. und 5. Tag dieses Tests. Diese Werte werden mit denen der Leertage verglichen.

Das Serum-Cortisol wird beim Einsatz einer spezifischen Analysemethode unter Metopiron^{R} stark erniedrigt gefunden; die Urin 17-OHCS, welche in diesem Fall die 11-Desoxy-17-Hydroxycorticosteroide repräsentieren, steigen am 4. und 5. Testtag um wenigstens 10 mg/24 Stunden oder auf das Doppelte des Leerwertes an, wenn bei gesunder NNR das Hypothalamus-Hypophysen-System normal reagiert.

Ein ungenügender oder fehlender Anstieg dieser 17-OHCS unter Metopiron^{R} ist kennzeichnend für eine eingeschränkte ACTH-Reserve der Hypophyse (40).

2.5.5. Vasopressintest (40)

Prinzip:
Synthetisches Vasopressin wird i.V. verabreicht und kann beim Gesunden die endogene ACTH- und damit auch die Steroidsekretion stimulieren.

Eine Wirkung des Vasopressins wird in der Sekretion des CRF durch den Hypothalamus oder in einer Direktwirkung auf die Hypophyse angenommen.
Die Durchführung des Tests ist nur sinnvoll bei nachgewiesener NNR-Ansprechbarkeit ("positiver" ACTH-Test).
Der Test wird zur Abklärung einer Hypohyseninsuffizienz eingesetzt und kann bei negativem Ausfall eine pathologische Hypothalamusfunktion anzeigen, wenn der Metopiron^{R}-Test selbst positiv zu beurteilen ist (21,66).
Durchführung:
6 - 10 Pressoreinheiten des synthetischen Lysin-8-Vasopressin in 500 ml physiol. Kochsalzlösung werden

als Tropfinfusion über 2 Stdn. i.V. verabreicht.

Zu Beginn, um 9 Uhr, wird zur Messung des Ausgangswertes Blut abgenommen; unmittelbar nach beendeter Infusion erfolgt eine zweite Blutabnahme.
Gemessen wird das Serumcortisol.

Auswertung:
Beim Gesunden wird im allgemeinen ein Anstieg des Serumcortisols um mindestens 10 ug / 100 ml oder auf das Doppelte des Ausgangswertes beobachtet (40).

2.6. Statistische Auswertung (16,30)

1. Die statistischen Vergleiche der bei Chorea Huntington-Patienten erhaltenen Werte mit denjenigen von Normalkollektiven wurden nach dem Student's t-Test durchgeführt.

$$t = \frac{\bar{x} - \bar{x}_p}{\sigma \bar{x}}$$

wobei t = Signifikanzquotient bei unbekannten Populationsverhältnissen

$\bar{x}$ = Mittelwert der Einzelwerte

$\bar{x}_p$ = Populationsmittel

$\sigma \bar{x}$ = Standardfehler des Mittelwertes der Einzelwerte

$\sigma \bar{x} = \frac{\sigma}{\sqrt{n}}$ = Schätzung des Mittelwertes der Einzelwerte

σ = Standardfehler der Einzelwerte

n = Anzahl der Werte

p läßt sich anhand des Wertes von t und aufgrund der Freiheitsgrade (n Werte, 1 Mittelwert, n-1 unabhängige Abweichungen) aus Tabellen ablesen.

2. Bei den Messungen unter Testbedingungen (ACTH-Test, Dexamethason-Test, Metopiron®-Test, Vasopressin-Test) wurden die jeweiligen Wertpaare der gleichen Gruppe von Patienten mit Chorea Huntington (Ausgangswert-Wert unter Testbedingungen) nach dem t-Test für Paardifferenzen verglichen.

$$t = \frac{\bar{x}_D - 0}{\sigma \bar{x}_D}$$

wobei t = Signifikanzquotient

$\bar{x}_D$ = Mittelwert der Differenzen jedes einzelnen Wertpaares

$\sigma \bar{x}_D$ = Standardfehler des Mittelwertes der Differenzen

$\sigma \bar{x}_D = \frac{\sigma_D}{\sqrt{n}}$ = Schätzung des Standardfehlers des Mittelwertes der Differenzen

σ_D = Standardfehler der Differenzen

n = Anzahl der Wertpaare

p wird dann mittels t abgelesen, wobei die Anzahl der Freiheitsgrade $\frac{(n_1 + n_2 - 2)}{2}$ beträgt.

3. Ergebnisse

Die 17-KS und 17-OHCS Werte aller hier aufgeführten (n=16) Patienten (Tab. 1) liegen innerhalb des Normbereiches, wobei die 17-OHCS zweier männlicher Patienten sehr nahe der oberen Grenze liegen.

Der mittlere Cortisolspiegel um 9 Uhr aller Chorea Huntington-Patienten (s. Tab. 2) ergibt sich zu $16{,}3 \pm 3$/ug/100 ml (n=17), dieser Wert weicht nicht signifikant $p > 0{,}1$ von dem einer normalen Gruppe ab $17{,}8 \pm 4{,}4$/ug/100 ml (n=28).
Auch die Streuung der Werte zwischen 11,4 und 22,7 geht nicht über das normale Maß hinaus.

Nach ACTH-Stimulation (Tab. 3) erfolgt in der urinären Ausscheidung bei den 17-KS ein Anstieg auf 150 % (n=13) und bei den 17-OHCS ein Anstieg auf 248 % (n=12).
Diese Anstiege sind signifikant $p < 0{,}05$ und bestätigen eine normale Ansprechbarkeit der Nebennierenrinde auf ACTH-Stimulation auch bei Chorea Huntington-Patienten.

Auch der Anstieg des Cortisols unter ACTH-Stimulation (Tab. 4) während des Tages beweist die deutliche und somit völlig normale Ansprechbarkeit der Chorea Huntington-Patienten auf ACTH. Dies geht übersichtlich aus den mittleren Veränderungen der Cortisolwerte am ACTH-Tag hervor.

Blutentnahme um

9 Uhr	11 Uhr	13 Uhr	17 Uhr
16,6 ± 3,7	35,2 ± 10,3	41,9 ± 11,7	51,3 ± 11,3

Cortisol in µg/100 ml

Diese unter ACTH gemessenen Cortisolwerte sind hoch signifikant $p < 0{,}001$ unterschieden von den Ausgangswerten.

Tabelle 5 gibt den Einfluß einer Metopiron^{R}applikation am 2. und 3. Tag des Tests auf die Urin-Ausscheidung der 17-KS und 17-OHCS wieder. Bezogen auf die Basalwerte steigen die 17-KS im Mittel am zweiten Tag auf 150 % und am dritten Tag auf 214 % $p < 0{,}01$.
Die 17-OHCS-Werte werden im Mittel am zweiten Tag mit 294 % und am dritten Tag mit 398 % $p < 0{,}01$ gemessen. Diese Befunde, starke Anstiege der 17-KS und der 17-OHCS unter Metopiron^{R} - Behandlung, entsprechen völlig denen, die bei gesunden Probanden erhalten werden.

Die in Tabelle 6 aufgeführten Serum-Cortisol-Werte unter Metopiron^{R}gabe werden zwar erniedrigt gefunden, der Abfall beträgt im Mittel 46 %, ist jedoch nicht signifikant.

Der Vasopressin-Test (Tabelle 7) brachte eine Erhöhung des Cortisolspiegels von mehr als 10 µg/100 ml nur bei zwei von sechs Patienten mit Chorea Huntington. Dieser Test konnte bei den übrigen Patienten aufgrund ihres Allgemeinzustandes nicht durchgeführt werden. Die geringe Fallzahl ergibt sich daraus.

Tabelle 1

Pat.	17-KS(mg/24 Stdn.) Meß-Wert	mittlerer Normalwert	(Vertrauensbereich)	17-OHCS (mg/24 Stdn.) Meß-wert	mittlerer Normalwert	(Vertrauensbereich)
H.S. (63) ♀	3,9	2,2	(1,0-7,0)	5,4	6,0	(3,0-12,0)
.B. (52) ♀	11,3	3.8	(1,0-11,0)	11,0	7,1	(3,5-13,0)
.K. (57) ♀	5,5	2,8	(1,0-9,0)	3,3	6,6	(3,0-12,0)
.E. (33) ♀	5,0	8,0	(3,0-19,0)	7,6	9,0	(4,5-16,0)
H.P. (47) ♀	2,7	5,0	(2,0-13,0)	6,8	7,5	(3,5-14,0)
H.C. (30) ♀	7,5	8,0	(3,0-21,0)	11,0	9,0	(4,5-16,0)
.N. (60) ♀	7,3	2,5	(1,0-8,0)	5,8	6,3	(3,0-12,0)
.H. (52) ♀	9,2	4,0	(1,0-11,0)	7,2	7,2	(3,5-13,5)
..Z. (40) ♀	9,3	7,0	(3,0-16,0)	12,4	8,3	(4,2-15,0)
.W. (38) ♀	6,4	7,2	(2,5-17,0)	6,1	8,5	(4,5-15,5)
H.S. (61) ♀	4,0	2,4	(1,0-8,5)	4,6	6,0	(3,0-12,0)
..H. (42) ♀	6,9	6,3	(2,0-14,0)	-	-	-
.E. (20) ♂	12,6	10,0	(3,5-19,0)	10,0	9,0	(5,0-17,0)
H.B. (43) ♂	10,7	9,0	(3,5-18,0)	22,5	9,8	(5,0-19,0)
.M. (32) ♂	10,7	11,8	(4,5-25,0)	23,1	11,0	(6,0-21,0)
.H. (48) ♂	12,5	6,5	(3,5-14,0)	12,5	9,4	(5,0-19,0)

rin-Ausscheidung der 17-KS und 17-OHCS (in mg/24 Stdn.)
nbehandelt , Angaben der mittleren Normalwerte und der Vertrauens-
ereiche nach BORTH, R. et al. (10).

Tabelle 2

	M.S. (63)♀	A.B. (52)♀	A.E. (44)♀	E.K. (57)♀	K.E. (33)♀	H.P. (47)♀	H.C. (30)♀	C.N. (60)♀	E.H. (52)♀
Cortisol	13,5	11,7	22,5	15,0	16,0	13,3	22,7	19,3	20,6

	L.Z. (40)♀	I.W. (38)♀	H.S. (61)♀	L.H. (42)♀	K.E. (20)♂	H.B. (43)♂	W.M. (32)♂	U.H. (48)♂
Cortisol	15,1	11,4	16,6	16,2	12,6	17,0	17,5	17,8

Mittleres Serum-Cortisol (n=5-6) µg/100 ml) bei Patienten mit Chorea Huntington um 9 Uhr: Ausgangswert

Mittlerer Serum-Cortisol-Spiegel aller Chorea Huntington-Patienten (n=17): 16,3 (11,4 - 22,7) µg / 100 ml.

abelle 3

atienten	17-K S mg/24 Stdn. Meß-wert	(Basal-wert)	%ualer Anstieg	17-O H C S mg/24 Stdn. Meß-wert	(Basal-wert)	%ualer Anstieg
.S. 53) ♀	3,5	(3,9)	-11	16,6	(5,4)	307
.B. 52) ♀	15,7	(11,3)	138	19,6	(11,0)	178
.E. 33) ♀	9,2	(5,0)	184	4,7	(7,6)	-38
.C. 30) ♀	14,8	(7,5)	197	50,0	(11,0)	459
.N. 60) ♀	5,5	(7,3)	-25	44,1	(5,8)	760
.H. 52) ♀	14,4	(9,2)	157	13,7	(7,2)	190
.Z. 40) ♀	6,9	(9,3)	-26	30,5	(12,4)	246
.S. 61) ♀	8,2	(4,0)	205	13,2	(4,6)	287
.H. 42) ♀	12,0	(6,9)	194	12,9	-	-
.W. 38) ♀	12,2	(6,4)	191	9,0	(6,1)	148
.H. 48) ♂	20,1	(12,5)	161	16,0	(12,5)	128
.M. 32) ♂	12,2	(10,7)	114	17,8	(23,1)	-23
.B. 43) ♂	18,3	(10,7)	171	29,7	(22,5)	132

rin-Ausscheidung der 17-KS und 17-OHCS (in mg/24 Stdn.) bei atienten mit Chorea Huntington unter ACTH-Stimulation (25 I.E. ynacten^{R} in 8 Stdn.Infusion).

Tabelle 4

Patienten	Serum - Cortisol Uhrzeit			
	9.00 h	11.00 h	13.00 h	17.00 h
M.S. (63) ♀	13,5 (100)	29,8 (221)	27,5 (204)	34,6 (256
A.B. (52) ♀	11,7 (100)	14,4 (123)	34,0 (291)	40,5 (346
A.E. (44) ♀	22,5 (100)	-	-	57,0 (253
E.K. (57) ♀	15,0 (100)	-	-	51,0 (340
K.E. (33) ♀	16,0 (100)	27,6 (173)	37,8 (236)	55,0 (344
E.H. (52) ♀	20,6 (100)	34,8 (213)	44,5 (216)	54,9 (267
H.C. (30) ♀	22,7 (100)	35,4 (156)	59,5 (262)	59,3 (261
C.N. (60) ♀	19,3 (100)	44,6 (231)	48,5 (251)	71,0 (368
I.W. (38) ♀	11,4 (100)	27,0 (237)	21,6 (189)	-
H.S. (61) ♀	16,6 (100)	43,8 (264)	58,8 (364)	64,8 (390
L.H. (42) ♀	16,2 (100)	48,0 (296)	48,6 (300)	52,8 (326
K.E. (20) ♂	12,6 (100)	35,0 (278)	38,5 (306)	33,0 (262
W.M. (32) ♂	17,5 (100)	46,5 (266)	50,5 (289)	51,5 (294
H.B. (43) ♂	17,0 (100)	27,0 (159)	32,4 (191)	41,5 (244

Serum-Cortisol von Patienten mit Chorea Huntington in µg/100 ml und in % des Ausgangswertes

Tabelle 5

Pat.	17- K S			17-O H C S		
	Basalwert ohne Medikation	Tag 2 unter Metopirongabe	Tag 3 unter Metopirongabe	Basalwert ohne Medikation	Tag 2 unter Metopirongabe	Tag 3 unter Metopirongabe
M.S. (63) ♀	3,9	11,1 (285 %)	15,9 (408 %)	5,4	29,4 (544 %)	28,9 (535 %)
A.B. (52) ♀	11,3	19,3 (171 %)	28,9 (256 %)	11,0	22,5 (203 %)	45,9 (471 %)
K.E. (33) ♀	5,0	8,3 (166 %)	10,4 (208 %)	7,6	25,3 (333 %)	34,8 (458 %)
H.P. (47) ♀	2,7	3,1 (115 %)	7,1 (263 %)	6,8	10,3 (151 %)	2,5 (46 %)
C.N. (60) ♀	7,3	9,1 (125 %)	9,7 (133 %)	5,8	40,1 (691 %)	46,5 (801 %)
E.K. (20) ♂	12,6	14,5 (115 %)	15,6 (124 %)	10,0	19,0 (190 %)	30,8 (308 %)
W.M. (32) ♂	10,7	11,1 (104 %)	-	23,1	25,5 (110 %)	-
H.B. (43) ♂	10,7	12,6 (118 %)	11,1 (104 %)	22,5	29,8 (132 %)	37,0 (164 %)

Urinausscheidung der 17-KS und 17-OHCS (in mg/24 Stdn.)
bei Patienten mit Chorea Huntington unter Metopiron^{R} - Medikation
(4,5 g/Tag = 6 x 0,75 g/24 Stdn.)
In Klammern sind die auf den Basalwert bezogenen prozentualen
Steroid-Ausscheidungen wiedergegeben.

Tabelle 6

Patienten	Serum - Cortisol	
	Basalwert ohne Medikation	Tag 3 unter Metopirongabe^{R}
M.S. (63) ♀	13,5	6,5
A.B. (52) ♀	11,7	4,6
A.E. (44) ♀	22,5	7,0
K.E. (33) ♀	16,0	10,5
H.P. (47) ♀	13,3	8,3
C.N. (60) ♀	19,3	10,4
K.E. (20) ♂	12,6	7,0
W.M. (32) ♂	17,5	12,4
H.B. (43) ♂	17,0	9,4

Serum - Cortisol (in µg/100 ml) von Patienten mit Chorea Huntington unter Metopiron^{R} - Medikation (4,5 g/Tag = 6 x 0,75 g/24 Stdn).

Tabelle 7

Patienten	Serum - Cortisol	
	Basalwert ohne Medikation	nach Tropfinfusion von Vasopressin
M.S. (63) ♀	13,4	15,8
A.B. (52) ♀	10,8	10,6
K.E. (33) ♀	12,9	15,5
E.H. (52) ♀	20,6	30,0
K.E. (20) ♂	12,6	23,7
H.B. (43) ♂	17,0	20,5

Serum - Cortisol (in µg/100 ml) bei Patienten mit Chorea Huntington unter Vasopressin - Medikation (Tropfinfusion von 6 - 10 Pressoreinheiten von synthet. Lysin - 8 - Vasopressin prop. Körpergewicht in 500 ml physiologischer Kochsalzlösung über 2 Stunden).

Tabelle 8

Pat.	17-KS mg/24 h	Androsteron mg/24 h	Androsteron % d.17KS	Etiocholanolon mg/24 h	Etiocholanolon % d.17KS	D mg/24 h	D % d.1
B.W.	4,0	2,39	59,8	0,93	23,3	0,31	7,8
X.R.	13,5	6,43	47,7	3,19	23,6	2,64	19,6
X.E.	6,9	2,89	42,0	2,55	37,0	0,83	12,0
X.W.	12,3	6,38	51,9	2,96	24,1	1,88	15,3
C.M.	6,1	2,41	39,7	2,80	46,0	0,32	5,2
B.S.	7,1	3,39	47,8	2,61	36,9	0,45	6,2
H.R.	4,1	1,41	34,5	2,03	49,7	0,28	6,9
X.P.	8,7	3,78	43,5	3,17	36,5	0,96	11,0
J.W.	15,1	7,83	51,9	4,79	31,7	1,10	7,3
X.L.	3,4	1,74	51,4	0,87	25,7	0,48	14,0
U.L.	4,0	1,82	45,6	1,28	32,0	0,54	13,5
X.B.	9,6	4,32	45,0	3,64	38,0	0,76	7,9
G.G.	15,8	10,78	68,2	1,98	12,6	1,59	10,1

Fraktionierte Ketosteroide bei 13 Probanden (≙ Normalkollektiv)

Normalkollektiv D: **Mittelwert von 13 Probanden 10,57 % (Bereich 5,28 % bis 19,61 %).**

Tabelle 9

Pat.	17-KS mg/24 h	Androsteron mg/24 h	% d.17KS	Etiocholanolon mg/24 h	% d.17KS	D mg/24 h	% d.17KS
L.Z. (40)♀	7,35	3,56	48,4	3,06	41,6	0,06	0,82
I.W. (38)♀	2,50	1,20	48,0	1,01	40,4	0,06	2,4
L.H. (42)♀	6,30	4,92	78,1	0,65	10,3	0,16	2,5
H.S. (61)♀	5,15	3,83	74,4	0,84	16,3	0,01	0,19
K.E. (20)♂	10,40	6,70	64,4	2,69	25,9	0,05	0,48
J.H. (48)♂	4,83	3,09	64,0	1,22	25,3	0,08	1,66

Fraktionierte Ketosteroide bei Patienten mit Chorea Huntington (Basalwerte)

Aus Tabelle 8 und 9 ergeben sich für das möglicherweise interessanteste 17-Ketosteroid Dehydroepiandrosteron beim Normalkollektiv ein mittlerer Anteil von 10,57 % (im Bereich von 5,28 bis 19,61); der entsprechende Wert bei allerdings nur 6 Patienten mit Chorea Huntington betrug 1,24 % (im Bereich von 0,2 bis 2,5).

Damit ist aufgezeigt, daß die Dehydroepiandrosteronausscheidung bei Chorea Huntington-Patienten sowohl prozentual als auch absolut deutlich niedriger liegt, als bei dem zum Vergleich herangezogenen Normalkollektiv. Dieser Unterschied ist bei der vorliegenden Untersuchung $p < 0{,}045$ signifikant.

Tabelle 10

Pat.	17-KS mg/24 h	Androsteron mg/24 h	% d.17KS	Etiocholanolon mg/24 h	% d.17KS	D mg/24 h	% d.17K
L.Z. (40) ♀	2,49	1,31	52,6	0,96	38,6	< 0,02	< 1
I.W. (38) ♀	2,41	1,87	77,6	0,32	13,3	< 0,02	< 1
L.H. (42) ♀	2,88	1,77	61,5	0,85	29,5	< 0,02	< 1
K.E. (20) ♂	6,94	4,00	57,6	2,18	31,4	0,13	1,9
U.H. (48) ♂	4,32	3,18	73,6	0,77	17,8	0,03	0,7

Fraktionierte Ketosteroide bei Patienten mit Chorea Huntington unter Dexamethason-Suppression.

Tabelle 10 zeigt, daß die Nebennierenrindenfunktion der Chorea Huntington-Patienten unter Dexamethason normal supprimierbar ist und daß der bereits geringe D-Anteil unter Dexamethason soweit absinkt, daß die Nachweisgrenze der Methode für D unterschritten wird.

4. Diskussion

Bei Chorea Huntington-Patienten wurden neben zentralen Störungen auch eine Reihe peripherer bzw. peripher manifestierter Stoffwechselstörungen beschrieben (3), z.B. erhöhte Transferrinspiegel (8,24) oder verminderte Glucosetolerenz im Belastungsversuch bzw. generelle diabetische Stoffwechsellage (56,34,46).
In der vorliegenden Untersuchung werden die bereits von OEPEN (43,45) beobachteten Veränderungen im Ausscheidungsmuster der fraktionierten Ketosteroide mit einem erniedrigten D-Anteil bei sechs Patienten ebenfalls festgestellt.
Die Bedeutung dieses Befundes, der allerdings wegen der geringen Fallzahl noch durch zusätzliche Messungen gesichert werden muß, ist noch unklar. Während erhöhte D-Anteile mit mehr als 30 % der gesamten 17-KS charakteristisch für NNR-Carcinome sind (48,23,17,51), ist über eine Verminderung wenig bekannt (51).
Die auch unter ACTH-Belastung deutlich niedrig bleibenden D-Anteile könnten - abgesehen von methodischen Fehlern, welche hier ausgeschlossen wurden - folgende Ursachen haben:

1) eine gestörte D- bzw. D-Sulfat Biosynthese in der Nebennierenrinde, z.B. aufgrund einer gestörten Sulfatbildung durch einen Sulfotransferase-Mangel bzw. eines ungenügenden Angebotes von aktivem Sulfat (3-Phosphoadenyl-5-phosphosulfat);
2) ein gestörter 3ß-Hydroxy 5-Steroid-Metabolismus (7,9,52,53), z.B. aufgrund eines Enzymdefektes;
3) eine abweichende Metabolisierung in der Leber;
4) ein veränderter Spiegel wichtiger steroidbindender Serumproteine mit der Folge eines veränderten Turnovers bzw. einer andersartigen Elimination.
Gezielte Untersuchungen, z.B. über steroidbindende Serumproteine, könnten hier, etwa in Analogie zum Transferrin (8,24), zu weiteren Erkenntnissen führen.

Einer adrenalen Abnahme der D - Biosynthese bei Chorea Huntington entsprächen analoge Beobachtungen von LITTMANN et al. (21) bei Patienten mit Leberzirrhose und Hämochromatose, bei welchen eine signifikant verminderte Androgenproduktion, speziell von Testosteron, A und E, nachgewiesen wurde.
Die vorliegenden Ergebnisse geben allerdings keine Hinweise auf eine generell verminderte Produktionsleistung der NNR bei Choreatikern. Vielmehr kann als gesichert gelten, daß sowohl die Gesamt-Corticosteroide und Hydroxycorticosteroide als auch der Serum-Cortisolspiegel sich nicht von denjenigen gesunder Probanden unterscheiden.
Da die Gruppenbestimmungen weite Normalbereiche (BORTH (10)) aufweisen, sollte unter Stimulationsbedingungen des ACTH-Testes eher eine Abweichung im Verhalten gegenüber Normalpersonen feststellbar sein.
Die Ergebnisse zeigen aber eindeutig, daß die Ansprechbarkeit der NNR auf ACTH überhaupt nicht eingeschränkt ist und unter Testbedingungen mittlere Steigerungsraten der 17-KS bzw. 17-OHCS-Ausscheidung auf 150 % bzw. 248 % wie bei gesunden Probanden gefunden werden.
Wie bei diesen wird auch hier ein etwas verzögerter Maximal-Anstieg der 17-KS auf 150 % erst am Tage nach dem ACTH-Test beobachtet.
Eine normale Nebennierenrindenfunktion ergibt sich ebenfalls aus der Supprimierbarkeit der 17-KS und 17-OHCS-Ausscheidung auf Werte unter jeweils 5 mg/ 24 h bei sechs Chorea-Patienten bzw. einer ausreichenden Erniedrigung des Serum-Cortisols.

Der Metopiron^{R} - Test, der bei acht Patienten vorgenommen wurde, führt in allen Fällen zu einem 17-KS bzw. 17-OHCS-Anstieg, der nach den Beobachtungen unseres Labors und übereinstimmend mit der Literatur (36,37,29,38,18) eine normale und ausreichende

ACTH-Reserve der Hypophyse ausweist.

Cortisol kann unter Testbedingungen wegen der Hemmung der 11-Hydroxylierung durch Metopiron^{R} nicht gebildet werden. Der Serum-Cortisol-Spiegel wurde hier radioimmunologisch bestimmt und unter Metopiron^{R} tatsächlich gegenüber den Ausgangswerten erniedrigt gefunden.

Wenngleich dieses Ergebnis aufgrund der bekannten Wirkung des Metopirons^{R} zu erwarten war und tendenzmäßig die übrigen Befunde bei den 17-KS und 17-OHCS im Urin unterstützt, so kann den Werten selbst wegen der Möglichkeit von Kreuzreaktionen mit den vermehrt gebildeten Cortisolvorstufen (eine Austestung erfolgte nicht) und wegen unzureichender Erfahrung bei diesem speziellen Testansatz zur Zeit nur beschränkte Bedeutung beigemessen werden.

Das Ergebnis des nur bei sechs Chorea Huntington-Patienten vorgenommenenVasopressin-Tests ist in den beiden Fällen voll positiv zu werten, bei denen der Anstieg 10 µg/100 ml Plasma übersteigt (40, 21, 66). Bei vier Patienten dagegen finden sich unter der Stimulation für eine positive Wertung unzureichende Anstiege um 10-30 %.

Eine endgültige Beurteilung dieses widersprüchlichen Resultates ist wegen der geringen Fallzahl und der an sich nicht völlig eindeutigen Aussagekraft dieses Funktionstestes (40) nicht möglich. Das Ergebnis könnte jedoch als ein Hinweis auf eine Störung der Hypothalamus-Funktion gedeutet werden.

Die hier insgesamt zusammengestellten Befunde bei Patienten mit Chorea Huntington unter Normal- und unter Funktionstestbedingungen weisen einmal nach,

daß die ACTH-Reserve der Hypophyse ausreichend ist und die Nebennierenrinden-Basalausscheidung von Cortisol, 17-KS und 17-OHCS sowie die Ansprechbarkeit der Nebennierenrinde auf Stimulation und Suppression sich nicht von derjenigen bei gesunden Probanden unterscheidet.

Weiterhin ungeklärt ist die Bedeutung der bei Chorea Huntington-Patienten relativ erniedrigt gefundenen D — Bildung unter Basalbedingungen sowie auch unter Testbedingungen.

Sowohl diese Abweichung im adrenalen Dehydroepiandrosteron-Metabolismus bei Chorea Huntington als auch die aus dem Vasopressin-Test erhaltenen Hinweise auf eine mögliche Störung der Hypothalamus-Funktion bedürfen der Überprüfung und Bestätigung durch zusätzliche Untersuchungen.

5. Zusammenfassung

Zur Abklärung vermuteter pathologischer Veränderungen entweder peripher in der Nebennierenrinde selbst oder in dem übergeordneten Zentrum Hypothalamus/Hypophyse wurde bei 17 Patienten mit manifester Huntingtonscher Chorea die Nebennierenrindenfunktion durch Bestimmung der basalen Steroidausscheidung sowie unter ACTH-Stimulation und Dexamethason-Suppression überprüft.

Weiterhin wurde mit dem Metopiron^{R} - Test die ACTH-Reserve der Hypophyse und in sechs Fällen auch die Hypothalamusfunktion durch den Vasopressin-Test untersucht.

Gemessen wurden die 24-h-Urinausscheidung der 17-KS, der 17-OHCS und teilweise der fraktionierten Ketosteroide sowie die Serum-Cortisol-Spiegel unter Basal- und Testbedingungen.

Die Basal-Ausscheidung der 17-KS und 17-OHCS aller Patienten lag im Normbereich; lediglich bei den fraktionierten KS wurde ein, gegenüber gesunden Vergleichspersonen erniedrigter D-Anteil von 1,24 % gegenüber 10,57 % gemessen und somit frühere Beobachtungen bei dieser Patientengruppe bestätigt.

Inwieweit und ob hieraus auf ein abweichendes Enzymmuster der Nebennierenrinde bei Chorea Huntington geschlossen werden kann, bedarf zusätzlicher Untersuchungen.

Der Serum-Cortisol-Spiegel lag bei allen Patienten ebenfalls im Normbereich: 16,3 $\pm$ 3/ug/100 ml (n=17).

Die 17-KS-Ausscheidung wurde unter ACTH-Stimulation auf 150 % (n=13), die der 17-OHCS auf 248 % (n=12) erhöht gefunden. Parallel dazu wurden auch die Serum-Cortisol-Spiegel wenigstens verdoppelt gefunden.

Bei dem zusätzlich durchgeführten Dexamethason-Hemmtest wurden die 17-KS-Werte auf unter 5 mg/24 Stdn. erniedrigt gefunden.
Die Funktion, die Stimulierbarkeit und die Supprimierbarkeit der Nebennierenrinde muß daher bei Patienten mit Chorea Huntington nach den üblichen Kriterien als normal angesehen werden.

Unter Metopiron^{R} wurde eine leichte Erniedrigung des Serum-Cortisols und ein starker Anstieg der 17-KS auf 150 % am zweiten Tag und auf 214 % am dritten Tag der Applikation beobachtet; die 17-OHCS-Werte stiegen auf 294 % am zweiten Tag bzw. auf 398 % am dritten Tag der Metopiron^{R} - Behandlung.
Eine normale ACTH-Reserve der Hypophyse von Patienten mit Chorea Huntington ist hiermit nachgewiesen.

Nur bei zwei von sechs Patienten konnte unter Vasopressin ein Anstieg des Serum-Cortisols um über 10 µg/100 ml beobachtet werden. Die geringe Fallzahl und die für die Bewertung dieses Tests angebrachten Vorbehalte lassen hier jedoch keine schlüssigen Aussagen über eine möglicherweise gestörte Hypothalamusfunktion zu.

Literaturverzeichnis

(Abkürzungen nach Index Medicus, fortlaufende Jahrgänge)

1. ALLEN, W.M.:
A simple method for analysing complicated absorption curves of use in the colorimetric determination of urinary steroids.
J. Clin. Endocrinol. 10 (1950) 71

2. APPLEBY, J.I., GIBSON, G., NORYMBERSKI, J.K., STUBBS, R.D.:
Indirect analysis of corticosteroids.
1. The determination of 17 hydroxycorticosteroids.
Bioch. J. 60 (1955) 453-460

3. BARBEAU, A.:
Biochemistry of Huntington's Chorea.
Advances in Neurology, Vol. 1, Raven Press, New York 1973, 473-516

4. BARBOSA, J., SEAL, U.S., DOE, R.P.:
Effects of Steroids on Plasma Proteins Progestational Agents.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 32, (1971)

5. BARBOSA, J., SEAL, U.S., DOE, R.P.:
Effects of Anabolic Steroids on Haptoglobin, Oromucoid, Plasminogen, Fibrinogen, Transferrin, Coeruloplasmin, Antitrypsin, ß-Gluceronidase, and Total Serum Proteins.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 33 (1971)

6. BARGMANN, W.:
Histologie und mikroskopische Anatomie, 2. Auflage, Georg Thieme Verlag Stuttgart 1956, 756/757.

7. BAULIEU, E.E., CORPÉCHOT, C., DRAY, F., EMILIOZZI, R., LEBEAU, M.C., MAUVAIS-JARVIS, P., ROBEL, P.:
An adrenal-secreted "androgen": dehydroisoandrosteron sulfate. Its metabolism and a tentative generalization on the metabolism of other steroid conjugates in man.
Recent Progr. Hormone Res. 21 (1965) 411-500

8. BECK, K.:
Untersuchungen zur Frage der Serumproteinveränderungen bei Huntingtonscher Chorea mit Hilfe der Immunelektrophorese, der Laurell-Eletrophorese und der Immundiffusionsmethode.
Diss. Marburg 1974

9. BONGIOVANNI, A.M., EBERLEIN, W.R., GOLDMAN, A.S., NEW, M.:
Disorders of adrenal steroid biogenesis.
Recent Progr. Hormone Res. 23 (1967) 375

10. BORTH, R., LINDNER, A. and RIONDEL, A.:
Urinary excretion of 17-hydroxy-Corticosteroids and 17-ketosteroids in healthy subjects, in relation to sex age, body weight and height.
Acta endocr., Kbh. 25 (1957) 33-44

11. BRUYN, G.W.:
Huntington's chorea.Historical, clinical and laboratory synopsis.
In: Vinken P.J. and Bruyn, G.W.,
eds.: Handbook of clinical neurology, Vol. 6, North Holland Publ. Co., Amsterdamm 1968, 298-378.

12. BRUYN, G.W. and DE JONG, F.H.:
Dehydroepiandrosteron-Sufate and Huntington's Chorea.
Advances in Neurology, Vol. 1, Ravens Press New York 1973, 553-555

13. BUDDECKE, E.:
Grundriß der Biochemie, 4. Auflage, Walter de Gruyter Berlin-New York 1974, 329.

14. BURCH, P.R.J.:
Huntington's Chorea.
Age at onset in relation to aetiology and pathogenesis. in: Vinken, P.J. and Bruyn, G.W., eds.: Handbook of clinical neurology, Vol. 6, North Holland Publ. Co, Amsterdamm 1968, 379-397.

15. CALLOW, N.H., CALLOW, R.K. and EMMENS, C.W.:
Colorimetric determination of substances containing the grouping - CH_2CO - in urine extracts as an indication of androgen content.
Biochem. J. 32 (1938) 1312-1331

16. CAMPBELL, R.C.:
Statistische Methoden für Biologie und Medizin, Georg Thieme Verlag Stuttgart 1971, 103-105 und 118-121.

17. DETTER, F., KOLLMEIER, W., KLINGMÜLLER, V.:
Das Muster der neutralen 17-Ketosteroide des Harns aufgrund der Dünnschichtchromatographie.
Z. Klin. Chem. 4 (1967) 153-155

18. EBERLEIN, W.R., BONGIOVANNI, A.M.:
Plasma and urinary corticosteroids in the hypertensive form of congenital adrenal hyperplasia.
J. Biol. Chem. 223 (1956) 85

19. GEBBINK, Th.B.;
Huntington's Chorea. Fibre changes in the basalganglia. in: Vinken, P.J. and Bruyn, G.W., eds.: Handbook of clinical neurology Vol. 6, North Holland Publ. CO. Amsterdamm 1968, 399-408.

20. GERDES, H.:
Untersuchungen zur Pathogenese der symptomatischen Pubertas Tarda bei Morbus Crohn und der Colitis ulcerosa des Jugendlichen.

Medical Tribune 43 a (1969) 6.

21. GERDES, H. u. LITTMANN, K.P.:
Die hormonale Funktion von Nebennierenrinde und Testes bei Leberkrankheiten.
in: Gastroenterologie und Stoffwechsel,
hrsg. v. H. Bartelheimer, H.A. Kühn, V. Becker,
F. Stelzner, Bd. 10, Georg Thieme Verlag Stuttgart
1976, 30-78.

22. GERDES, H. u. TELLER, W.:
Neue methodische Möglichkeiten zur klinischen Funktionsdiagnostik der Nebennierenrinde.

Acta Endocr., Kbh., 59 (1968) 203-217

23. GEYER, G.:
in: Deutsch, E. u. Geyer, G., (Hrsg.)
Laboratoriumsdiagnostik, 2. Auflage, Verlag Brüder Hartmann Berlin 1975, 388.

24. GRASS, H.:
Zum Verhalten von Transportproteinen und Immunglobulinen bei der Huntingtonschen Chorea.

Diss. Marburg 1974.

25. HALLERVORDEN, J.:
Huntingtonsche Chorea. (Chorea chronica progressiva hereditaria).
in: Hdb. d. spez. path. Anatomie und Histologie, hrsg.v.
U. Lubarsch, H. Henke, R. Rössle, Bd. 13, Teil 1,
Springer Berlin-Göttingen-Heidelberg 1957, 793-822.

26. HIRSCHHÄUSER, C., HOPKINSON, C.R.N., STURM, G., COERT, A.:
Testosteroneundeconate: A new orally active androgen.
Acta Endocrinol., (Kbh), 80 (1975) 179-187.

27. KELLIE, A.E., WADE, A.P.:
Analysis of urinary 17-oxosteroids by gradient elution.
Biochem. J., Lond. 66 (1957) 196

28. KLAPPERT, B.:
Über den Serotoningehalt der Thrombozyten bei Patienten mit Huntingtonscher Chorea unter Belastung mit Reserpin, Dehydroepiandrosteron-sulfat, ACTH, Testosteron und Acethylsalicylsäure.
Diss. Marburg 1973

29. KLEINFELDER, H., BRACHARZ, H., u. GEBERT, E.:
Die Bestimmung der hypophysären ACTH-Reserve mit SU 4885 (Metopiron).
Klin. Wschr. 22 (1961) 1153-1159.

30. KOBLET, H.:
Physikalische Begriffe in der klinischen Biochemie.
Georg Thieme Verlag Stuttgart 1964, 256-261.

31. KREUTZ, F.H.:
Orientierende Untersuchungen des Fettstoffwechsels bei Huntingtonscher Chorea.
Humangenetik 1 (1964) 101.

32. KUSCHINSKY, G. u. LÜLLMANN, H.:
Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie, 5. Auflage, Georg Thieme Verlag Stuttgart 1972, 189-222.

33. LABHARDT, A. u. MÜLLER, J.:
Physiologie.
in: Labhardt, A. (Hrsg.): Klinik der inneren Sekretion, 2. Auflage, Springer Verlag Berlin-Heidelberg-New York 1971, 298 - 316

34. LEOPOLD, N.A., SAX, D.S. and PODOLSKY, S.:
Abnormal carbohydrate Metabolism in Huntington's Chorea
in: Advances in Neurology, Vol. 1, Raven Press New York 1973, 571 - 580.

35. LIDDLE, G.W.:
Test of pituitary - adrenal suppressibility in the diagnosis of Cushing's syndrome.
J. Clin. Endocr. 20 (1960) 1539

36. LIDDLE, G.W., ISLAND, D., LANCE, E.M. u. HARRIS, A.P.:
Alterations of adrenal steroid patterns in man resultin from treatment with a chemical inhibitor of 11ß-hydro-xylation.
J. Clin. Endocr. Metab. 18 (1958) 906 - 912

37. LIDDLE, G.W., ISLAND, D. u. WALSER, A.:
SU 4885 (Metopiron) - Test zur Bestimmung der Hypophyse Nebennieren-Reserve.
Schweiz. Med. Wschr. 90, 47, (1960) 1351 - 1354

38. MEIKLE, A.W., JUBIZ, W., HUTCHINGS, M., WEST, CH.D., TYLER, F.:
A simplified Metyrapone Test with Determination of Plas 11-Deoxycortisol (Metyrapone Test with Plasma S).
J. Clin. Endocr. 7 (1969) 985-987

39. MIDGLEY, A.R.Jr., NISWENDER, G.D., SRIRAM, J.:
Hapten-Radioimmunoassay: A General Procedure for the Estimation of Steroidal and other Haptenic Substances.
Steroids 13 (1969) 731 - 737

40. MÜLLER, J.:
Untersuchungsmethoden der Nebennierenrindenfunktion.
in: Labhardt, A. (Hrsg.): Klinik der inneren Sekretion, 2. Auflage, Springer Verlag Berlin-Heidelberg-New York 1971, 387 - 403.

41. MURPHY, B.E.P.:
Some Studies of the Protein-Binding of Steroids and their Application to the Routine Micro and Ultramicro Measurement of Various Steroids in Body Fluids by Competitive Protein-Binding Radioassay.
J. Clin. Endocr. 27 (1967) 973 - 990.

42. NORYMBERSKI, J.R., STUBBS, R.D., WEST, H.F.:
Assessment of adreno-cortical activity by assay of 17-ketogenic steroids in urine.
Lancet 1 (1953) 1276 - 1281

43. OEPEN, H.:
Klinisch genetische Untersuchungen zur Phänogenese der Huntingtonschen Chorea.
Habilitationsschrift Marburg 1966.

44. OEPEN, H.:
Über 217 Körpersekretionsbefunde bei Huntingtonscher Krankheit
in: E. Ziegler, L. Aschoff, F. Büchner (Hrsg.): Beiträge zur path. Anatomie und zur allgemeinen Pathologie, Bd. 128, 1, Gustav Fischer Verlag Stuttgart 1963, 13 - 24.

45. OEPEN, H.:
Steroid Metabolism and Thrombocyte Serotonin in Huntington's Chorea.

Advances Neurol. Vol. 1, Raven Press New York 1973, 553 u. 554.

46. OEPEN, H. u. BICKEL, F.H.:
Aminosäuren bei Huntingtonscher Chorea.

Humangenetik 1 (1964) 98

47. OERTEL, G.W.:
Chemische Bestimmung von Steroiden im menschlichen Harn , Springer Verlag Heidelberg 1964, 39; 57-63

48. PAL, S.B., TELLER, W.M.:
Urinary Excretion of Dehydroepiandrosterone in normal children and in patients with adrenocortical disorders.

Clin. Chim. Acta 38 (1972) 371 - 378

49. PIRKE, K.M., STAMM, D.:
Vergleich der Spezifität einfacher Methoden zur Bestimmung von Plasmacortisol.

1. Mitteilung: Porter-Silber-Methode und fluorometrische Verfahren.
Z. Klin. Chem. Klin. Biochem. 10 (1972), 243-253

50. PORTER, C.C. and SILBER, R.W.:
A quantitative color reaction for cortisone and related 17,21-dihydroxy-20-ketosteroids.

J. biol. chem. (1950) 185 u. 201

51. PRADER, A. und ZACHMANN, M.:
Das adrenogenitale Syndrom.
in: Labhardt, A. (Hrsg.): Klinik der inneren Sekretion, 2. Aufl., Springer Verlag Berlin-Heidelberg-New York 1971, 366-386, bes. 378 u. 385.

52. RYAN, K.J., SMITH, O.W.:
Biogenesis of steroid hormones in the human ovary.
Recent Progr. Hormone Res. 21 (1965) 367 ff.

53. SAMUELS, L.T., UCHIKAWA :
Biosynthesis of adrenal steroids.
in: Eisenstein, A.B. (ed.): The adrenal cortex.
Boston: Little, Brown & Co. 1967, 61.

54. SCRIBA, P.C., GERB, A.C., KLUGE, F., BOSS, N.,
MÜLLER, O.A.:
Eine verbesserte fluorimetrische Serumcortisolbestimmung.
Z. anal. Chem. 252 (1970) 284-287.

55. SCHOLZ, W.:
Für die allgemeine Histopathologie degenerativer Prozesse bedeutsame morphologische, histochemische und strukturphysiologische Daten.
in: Hdb. d. spez. path. Anatomie, Histologie, hrsg. von O. Lubarsch, H. Henke, R. Rössler, Bd. 13, Teil 4, Springer Verlag Berlin-Göttingen-Heidelberg 1957, 234-237.

56. SCHUBOTZ, R., HAUSMANN, L., KAFFARNIK, H., ZEHNER, J.,
OEPEN, H.:
Fettsäuremuster der Plasmalipide, Insulin- und HGH-Sekretion bei Huntingtonscher Chorea.
Res. Exp. Med. (Berl.) 167 (1976),203-215.

57. SCHWIETZER, H.:
Über cerebrale Eisenablagerungen bei Huntingtonscher Chorea im Vergleich zu anderen extrapyramidalen Erkankungen.
Diss. Marburg 1973.

58. SELZER, K.U.:
Neurophysiologische Daten zur Choreaforschung.
Diss. Marburg 1976.

59. SILBER, R.H. and PORTER, C.C.:
The determination of 17,21-dihydroxy-20-ketosteroids in urine and plasma.
J. Biol. Chem. (1954), 210 u. 923.

60. SPATZ, H.:
Über den Eisennachweis im Gehirn, besonders in Zentren des extrapyramidal-motorischen Systems.
Ztschr. f.d.ges. Neurol. u. Psychiat. 77 (1922), 261-391.

61. SPATZ, H.:
Über Stoffwechseleigentümlichkeiten in den Stammganglien.
Ztschr. f.d.ges. Neurol. u. Psychiat. 78 (1922), 641 - 649.

62. SPENGLER, M.:
Verschlimmerung von Chorea Huntington in der Gravidität.
Schweiz. med. Wchnschr. 33 (1956), 931.

63. STREETEN, D.H.P., STEVENSON C.T., DALAKOS, Th.G., NICHOLAS, J.J., DENNICK, L.G., FELLERMAN, H.:
The Diagnosis of Hypercortisolism.
Biochemical Criteria Differentiating Patients from Lean and Obese Normal Subjects and from Females on Oral Contraceptives.
J. Clin. Endocr. Vol. 29, 9 (1969),1191 - 1211.

64. SYMINGTON, Th.:
Functional Pathology of the Human Adrenal Gland,
E. & S. Livingstone LTD. Edinburgh and London 1969.

65. TAUSK, M.:
Pharmakologie der Hormone.
Georg Thieme Verlag Stuttgart 1970.

66. TUCCI, J.R., ESPINER, E.A., JAGGER, P., LAULER, D.P., THORN, G.W.:
Vasopressin in the evaluation of pituitary-adrenal function.
Ann. Intern. Med. 69 (1968), 191.

67. VANDENHEUVEL, W.J.A., CREECH, B.G., HORNING, E.C.:
Separation and estimation of the principal human 17-ketosteroids as trimethylsilylethers.
Anal. Biochem. 4 (1962), 191

68. WENDT, G.G. u. DROHM, D.:
Die Huntingtonsche Chorea.
in: Die Fortschritte der allgemeinen und klinischen Humangenetik, hrsg. v. P.E.Becker, W. Lenz, F. Vogel, G.G. Wendt, Georg Thieme Verlag Stuttgart 1972.

69. ZIMMERMANN, W.:
Eine Farbreaktion der Sexualhormone und ihre Anwendung zur quantitativen colorimetrischen Bestimmung.
Ztschr. f. physiol. Chem. 233 (1935), 257-264

70. ZIMMERMANN, W.:
Chemische Bestimmung von Steroidhormonen in Körperflüssigkeiten.
Springer Verlag Berlin 1955.

Verzeichnis der Abkürzungen und Trivialnamen:

A	:	Androsteron
ACTH	:	Adrenocorticotropes Hormon, Corticotropin
Androsteron	:	3 -Hydroxy-5α-androstan-17-on
Cortisol	:	11ß, 17α, 21-Trihydroxypregn-4-en-3,20-dion
Cortison	:	17α, 21-Dihydroxy-pregn-4-en-3, 11,20 trion
CPM	:	Counts per minute
CRF	:	Corticotropin releasing factor
D	:	Dehydroepiandrosteron
Dehydroepiandrosteron	:	3ß-Hydroxy-androst-5-en-17-on
11-Desoxycortisol	:	17α, 21-Dihydroxy-pregn-4-en-3,20-dion
Dexamethason	:	9α-Fluoro-16α-methyl-11ß, 17α, 21-trihydroxy-pregna-1, 4-dien-3,20-dion
DIE	:	Tag
E	:	Etiocholanolon
Etiocholanolon	:	3α-Hydroxy-5ß-androstan-17on
h	:	hour, Stunde
i.v.	:	intravenös
J^{125}	:	radioaktiv markiertes Jod
17-KS	:	Total 17-Ketosteroide
Metopiron R	:	1-Oxo-1pyridino-[3']-2-methyl-2-pyridino-[3']-propan
NNR	:	Nebennierenrinde
17-OHCS	:	Total-17α-Hydroxycorticosteroide
RIA	:	Radioimmunoassay
S- Cortisol	:	Serum-Cortisol, Cortisol im Serum
Std (n).	:	Stunde (n)
Synacthen R	:	Tetracosactrin, synthetisches Corticotropin
Vasopressin	:	Adiuretin, Hormon des Hypophysenhinterlappens, Neurohormon.

Lebenslauf

Am 26. Dezember 1948 wurde ich als Tochter des Zahnarztes Dr. Goswin Kramer und seiner Gattin Pauline, geb. Bau, in Fulda geboren.

Von 1955 bis 1959 besuchte ich die Grundschule (Adolph von Dalberg-Schule) in Fulda, ab 1959 die Marienschule Fulda, ein Mädchengymnasium. Dort bestand ich am 23. Juni 1967 die Reifeprüfung.

Im Wintersemester 1967/68 begann ich an der Philipps-Universität Marburg das Studium des Faches Biologie. Nach einem Semester wechselte ich zur Medizinischen Fakultät über. Im Sommersemester 1968 nahm ich das Studium der Zahnheilkunde an der Philipps-Universität auf. Im Frühjahr 1969 legte ich das Vorphysikum, im Herbst 1970 das Physikum ab. Am 6. Juli 1973 bestand ich das zahnmedizinische Staatsexamen.

Seit November 1974 bin ich als Zahnärztin an der Klinik und Poliklinik für Zahn-, Mund- und Kieferkrankheiten der Universität Marburg tätig.

Am 15. August 1975 heiratete ich den Studienrat Dr. Michael Imhof.

Meine akademischen Lehrer waren die Damen und Herren Professoren und Dozenten:

Amon, Aurich, Bernhardt, Bock, Castenholz, Dimroth, Dehnicke, Engelhardt, Goebel, Haan, Hennis, Hering, Heuser, Hohorst, Hort, Janke, Karlson, Keil, Koecke, Korb, Kühnel, Mahr, Milzner, Niemeyer, Nöth, Oepen, Pantke, Petry, Pfütz, Riecken, Rohen, Rosemann, Rupec, Schiff, Schimmassek, Schmidt, Schnell, Schwarz, Seidel, Sekeris, Sturm, Walcher, Wesemann.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. Sturm, der mich jederzeit mit mannigfachen Anregungen unterstützte und dessen Bemühungen und verständnisvolle Hilfe weit über das hinausgingen, was bei den Belastungen eines Hochschullehrers erwartet werden kann.
Die Anregungen zur Thematik, sowie wertvolle Unterstützung und Rat verdanke ich Herrn Prof. Dr. Oepen.
Herrn Professor Dr. Buchholz danke ich für die Möglichkeit, die Arbeit im Hormonlabor der Universitäts-Frauenklinik durchgeführt zu haben.
Bei Herrn Professor Dr. Solcher bedanke ich mich für die Möglichkeit zur Einsichtnahme in die Krankenblätter der Universitäts-Nervenklinik.
Den Mitarbeiterinnen des Hormonlabors der Universitäts-Frauenklinik Frau Juraschek, Frau Schäfer und Frau Schüler, die im Rahmen ihrer Routinearbeiten auch einen Teil der Analysen durchgeführt haben, danke ich für die technische Assistenz während der Versuchsphase.